

X. Vyšetrovacie metódy v endokrinológii.

Pri diagnostike endokrinných chorôb vždy začíname dôkladnou anamnézou a fyzikálnym vyšetrením. Toto základné klinické vyšetrenie už samotné môže odhaliť endokrinopatiu a určiť algoritmus vyšetrení tým správnym smerom. **Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie pri jednotlivých endokrinných chorobách sú typické a sú predmetom Internej propedeutiky,** prípadne sú podrobne uvedené pri klinickom obraze endokrinopatií v učebniciach internej medicíny alebo endokrinológie.

Ak lekár supонуje chorobu endokrinného orgánu, musí realizovať príslušné laboratórne vyšetrenia na potvrdenie alebo vylúčenie endokrinopatie a tiež dynamické (funkčné testy), ktoré sú stále základom pre diagnostiku hyperfunkčných alebo hypofunkčných syndrómov. Až po potvrdení hormonálnej nadprodukcie, alebo hypofunkcie endokrinnej žľazy, realizujeme príslušné zobrazovacie metódy. Nie je vhodné obrátiť poradie vyšetrení, pretože môžu viesť k omylom a nesprávnej diagnóze, z čoho môže rezultovať aj nesprávna indikácia na odstránenie príslušnej žľazy.

X. 1. Vyšetrenia pri chorobách hypotalamo-hypofýzového systému.

Oxytocín a vazopresín, resp. antidiuretický hormón (AVP/ADH) sa tvoria v jadrách hypotalamu, odkiaľ sú transportované pozlž axónov do zadného laloka hypofýzy, t.j. neurohypofýzy. Tu sa hromadia a odtiaľ sú secernované do cirkulácie.

Hlavný účinok **oxytocínu** je kontrakcia svaloviny maternice počas pôrodu a sekrécia mlieka počas laktácie. Zároveň je to hormón materinského citu a hormón tolerancie. Syndrómy z nedostatku alebo nadbytku oxytocínu neboli popísané.

Arginín-vazopresín (antidiuretický hormón – AVP, ADH) je peptid, ktorý reguluje homeostázu vody účinkom na zberné kanáliky obličiek a krvný tlak pôsobením na cievnu stenu. Najvýznamnejšími účinkami sú antidiuretický a vazokonstrikčný účinok. Je stimulatorom sekrécie ACTH, pôsobí hemostaticky a v CNS pôsobí na kognitívne funkcie.

X.1.1. Diabetes insipidus.

Nedostatočná sekrécia alebo účinok ADH má za následok syndróm, ktorý sa označuje ako diabetes insipidus.

V anamnéze je prítomná polyúria (obvykle nad 3l/24 hodín), polydipsia. Pri fyzikálnom náleze u neliečeného pacienta môžeme zistiť znaky dehydratácie (znížený turgor kože, suché sliznice dutiny ústnej a pod) a u detí môže byť prítomná horúčka.

Pacienti majú nízku **osmolalitu moču** (U-Osm obvykle pod 300 mOSm/kg) a súčasne zvýšenú osmolalitu plazmy (S-Osm 295 mOSm/kg).

Smädový test je základným diagnostickým testom. Pacienta necháme smädiť a monitorujeme sérovú osmolalitu (SOsm), močovú osmolalitu (UOsm), hmotnosť, krvný tlak, pulzovú frekvenciu. Diagnóza diabetes insipidus (DI) sa potvrdí, ak dochádza k vzostupu S-Osm nad 295 mOSm/kg a U-Osm ostáva pod 300 mOSm/kg. Po ukončení testu a potvrdení DI sa podá pacientovi dezmozopresín per os alebo sublinguálne a sleduje sa diuréza, S-Osm a U-Osm. Ak

sa U-Osm zvýši po podaní dezmpresínu nad 750 mOsm/kg, potvrdí sa diagnóza centrálného DI. Nezvýšenie U-Osm po dezmpresíne, alebo len mierne zvýšenie svedčia pre nefrogénny DI. Smädový test sa robí vždy pod dohľadom lakára. Tento test nie je potrebné vykonať ak sú jasné klinické prejavy DI a už pri vstupnom vyšetrení je S-Osm nad 295 mOsm/kg a U-Osm je pod 300 mOsm/kg.

Stanovenie ADH sa v klinickej praxi nerobí, pretože je veľmi obtiažne a nepresné (ADH je nestabilný hormón s krátkym polčasom a doterajšie laboratórne metódy nepresné). Vzhľadom k tomu sa v praxi odporúča stanovenie hladiny kopeptínu, ktorý je súčasťou molekuly pre-pro-vazopresínu a uvoľňuje sa do cirkulácie v ekvimolárnom množstve ako ADH. Je stabilnejší a stanovenie je jednoduchšie. Nedostatočný vzostup kopeptínu pri hypoglykémii sa považuje za diagnostický pre DI.

Po potvrdení diagnózy DI nasleduje zobrazenie hypotalamo-hypofýzovej oblasti. Na to sa používa magnetická rezonancia (MR), ktorá môže odhaliť niektoré patologické procesy v oblasti hypofýzy alebo hypotalamu.

Genetické vyšetrenie je indikované pri podozrení na genetické príčiny DI.

X.1.2. Syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH).

Ide o syndróm v dôsledku zvýšenej produkcie ADH s následnou retenciou voľnej vody, čo sa prejaví tzv. dilučnou hyponatriémiou (otrava vodou). Príčinou je buď paraneoplastická tvorba ADH, jeho hypersekrécia v dôsledku ochorení CNS, pľúc, ale aj ďalších, alebo zvýšená hladina vplyvom užívania rôznych liekov. V klinickom obraze dominujú príznaky mozgového edému, a to hlavne pri akútnej hyponatriémii (nauzea, vomitus, cefalea, kŕče, až poruchy vedomia), pri miernej hyponatriémii alebo pri hyponatriémii chronickej, príznaky chýbajú.

Laboratórne vyšetrenia zahŕňajú vyšetrenie sérovej hladiny sodíka ($SNa < 135 \text{ mmol/l}$, nízku S-Osm (normálna osmolalita sére 280-300 mOsm/kg). Nátriureza a U-Osm sú vyššie, U-Osm obvykle nad 100 mOsm/kg. Často býva prítomná aj hypokaliémia.

Funkčné testy nie sú potrebné.

X.1.3. Vyšetrovacie metódy pri chorobách hypofýzy.

Patologické syndrómy hypofýzy možno rozdeliť na :

1. expanzívne procesy
2. poruchy funkcie: a/ hyperfunkčné stavy a b/ hypofunkčné stavy.

X.1.3.1. Expanzívne procesy.

Adenohypofýza vzniká vzostupom orgánového základu hltana (Rathkeho vychlípka) a produkuje hormóny regulované hypotalamickými liberínmi a statínmi. Eozinofilné bunky produkujú rastový hormón (STH) a prolaktín (PRL), bazofilné bunky sú buď kortikotropy produkujúce ACTH, resp. beta-endorfín, gonadotropy produkujúce folikulotropín (FSH) a lutropín (LH), prípadne tyreotropy, ktoré produkujú tyreostimulačný hormón (TSH). Chromofobne bunky obvykle majú nízky obsah hormónov v cytoplazme.

Pri podozrení na expanzívny proces pacient v anamnéze uvádza bolesti hlavy, prípadne poruchy vízu, alebo príznaky z hormonálnej nadprodukcie pri adenóme hypofýzy (viď nižšie).

Pri podozrení na expanzívny proces hypofýzy je potrebné zobrazenie hypotalamo-hypofýzovej oblasti, t.j. **magnetickou rezonanciou (MR)**. Toto zobrazovacie vyšetrenie má najvyššiu senzitivitu pri odhalení patologických procesov v oblasti hypofýzy.

Iniciálne pri bolesti hlavy možno vykonať **RTG vyšetrenie lebky** so zameraním na sella turcica, kde možno vidieť balónovité zväčšenie tureckého sedla.

Perimeter vyšetrujeme pri podozrení z tlaku na chiazmu opticum, pri tlaku na chiazmu možno zistiť poruchu zorného poľa v zmysle bitemporálnej hemianopsie.

Pri podozrení na útlak hypofýzy expanzívnym procesom sú indikované vyšetrenia na zistenie prítomnosti hypopituitarizmu.

X.1.3.2. Hypopituitarizmus

Je súbor príznakov v dôsledku nedostatočnej sekrécie jedného alebo viacerých hormónov hypofýzy a to v dôsledku rôznych patologických stavov v oblasti hypofýzy a hypotalamu.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie: Klinické príznaky deficitu pituitárnych hormónov sú obvykle podobné ako pri deficite hormónov cieľových endokrinných žliaz a závisia od toho, ktorá hormonálna produkcia je deficitná. Pri deficite STH majú pacienti svalovú slabosť, zníženú svalovú silu, centrálné uloženie tuku, pri deficite ACTH majú príznaky ako pri M. Addisoni okrem hyperpigmentácie a hyperkaliémie. Pri zníženej produkcii TSH sú príznaky ako pri periférnej hypotyreóze, t.j. zimomrivosť, bradypsychia, obstipácia, edémy, poruchy menštruačného cyklu, až amenorea, suchá a chladná koža, bradykardia a pod. pri deficitnej produkcii PRL chýba po pôrode laktácia, pri deficite gonadotropínov majú ženy poruchy menštruačného cyklu až amenoreu, muži majú poruchy sexuálnych funkcií, u oboch pohlaví je prítomná porucha fertility.

Laboratórne vyšetrenia:

Laboratórna a hormonálna diagnostika sa opiera o stanovenie hypofýzových hormónov, prípadne hormónov periférnych žliaz a dynamické testy, keďže jednotlivá hladina hormónu nemusí byť výpovedná z hľadiska poruchy funkcie hypofýzy.

a/ bazálne hormonálne vyšetrenia:

- TSH a voľný tyroxín (FT4)
- PRL
- FSH, LH, testosterón a estradiol
- ACTH a kortizol v sére, resp. v moči
- STH a IGF1, prípadne IGFBP3

b/ dynamické testy hypofýzových funkcií

1. inzulínový tolerančný test (ITT) – používa sa na diagnostiku somatotropínového a kortikotropínového deficitu. Vykonáva sa ráno nalačno, kedy sa podá pacientovi intravenózne bolus rýchlo účinkujúceho inzulínu v dávke 0,05-0,15 j/kg, ktorá vyvolá hypoglykémiu. Na hodnotenie testu je potrebné dosiahnuť glykémiu 2,2 mmol/l a menej. Vzorky krvi na stanovenie glykémie, STH a kortizolu sa odoberajú pred podaním inzulínu a 30, 60, 90 a 120 minút po podaní. Ak sa vyvinú vážne príznaky hypoglykémie, t.j. diplopia, dezorientácia, poruchy vedomia – preruší sa test, odoberie sa krv na stanovenie glykémie a podá sa i.v. glukóza. Kontraindikáciou testu je ischemická choroba srdca, závažná hypertenzia, epilepsia, diabetes mellitus a precitlivosť na inzulín.

2. glukagónový test – pacientovi sa podá glukagón v dávke 1 mg i.m. alebo i.v., resp. s.c. Vzorky na stanovenie STH a kortizolu sa odoberajú bazálne po 60, 120 a 180 minútach. Tento test sa robí vtedy, ak je ITT kontraindikovaný.

3. arginínový test sa používa pri testovaní somatotropínového deficitu. Pacientovi sa podá 0,5 g/kg L-arginínu v 100 ml fyziologického roztoku počas 30 minút, krv sa odoberá na stanovenie STH bazálne a v 30., 60., a 90.minúte od ukončenia infúzie. Kontraindikáciou je acidóza, choroby pečene a obličiek.

4. klonidínový test sa používa taktiež na testovanie hypopituitarizmu v STH zložke. Pacientovi sa podá klonidín v dávke 300 ug p.o. a vzorka krvi na stanovenie STH sa odoberá v 60., 75. a 90. minúte od podania klonidínu. Test sa používa skôr pri testovaní STH deficitu u detí.

5. GH RH test a používa na odlíšenie hypotalamickej a hypofýzovej úrovne deficitu STH. Pacient počas testu leží a podá sa mu 1,0-1,5 ug GHRH/kg počas 1-2 minút i.v. Vzorka krvi na stanovenie STH sa odoberá bazálne a potom každých 15 minút počas dvoch hodín.

Pri stimulačných testoch za normálnu odpoveď STH považujeme jeho vzostup nad 5 ng/ml, kritériom pre ťažký deficit je odpoveď STH menej ako 3 ng/ml. pri stimulačnom teste.

6. TRH test sa používa na testovanie tyreotropínovej rezervy hypofýzy. Pacientovi sa podá 500 ug TRH i.v. a sleduje sa odpoveď TSH v 0., 30. a 60. minúte. Normálnou odpoveďou hypofýzy na TRH je vzostup TSH o 5 mIU/l a viac. Ak TSH nestúpa, svedčí to o nedostatočnej tyreotropínovej rezerve hypofýzy. Test sa v minulosti používal na diagnostiku subklinickej hypothyreózy, dnes ho používame na odlíšenie hypotalamickej od hypofýzovej, t.j. terciárnej od sekundárnej hypothyreózy.

7. LH RH test, alebo GnRH test sa používa na testovanie gonadotropínovej rezervy hypofýzy. Bazálne sa stanoví FSH a LH v sére, následne sa podá GnRH (LHRH) a sleduje sa odpoveď FSH, LH v 30., 60. a 120. minúte. Normálnou odpoveďou hypofýzy je vzostup LH nad 15 IU/l, alebo jeho zvýšenie o 100%. Normálnou odpoveďou FSH je jeho vzostup o 50%, alebo sérová hodnota nad 3 IU/l.

X.1.3.3. Hyperpituitarizmy.

a/ Nadprodukcia STH.

Gigantizmus, t.j. nadmerný vzrast, vzniká ak dochádza k hypersekrécii STH v detstve a puberte a to pred uzatvorením rastových štrbín.

Akromegália vzniká pri zvýšenej produkcii STH v dospelosti, t.j. ak sú uzatvorené rastové štrbiny. V anamnéze pacient často udáva zväčšenie akrálnych častí tela, niekedy ho na ne upozorní okolie. Zväčšujú sa mu ruky a nohy, potrebuje väčšie číslo rukavíc a topánok. Môže mať hypertenziu, diabetes mellitus, bolesti v oblasti chrbta, bolesti hlavy, prípadne poruchy zraku a neskoršie sa pridružujú poruchy sexuálnych funkcií, poruchy menštruačného cyklu u žien, syndróm spánkového apnoe a pod. fyzikálne nachádzame zväčšenie akrálnych častí tela, t.j. prstov rúk, nôh, uši, brada, nos, pery, nadočnicové oblúky, jazyk, rozostúpenie zubov. Môže mať strumu, polypózu čreva, na koži môže byť hirsutizmus, akné.

Laboratórne vyšetrenie spočíva v stanovení hladiny **STH v sére a IGF-1**, prípadne IGFBP3. V prípade akromegálie sú hladiny STH, IGF1 a IGFBP3 vysoké, ak nie sú jednoznačné a zvýšený je iba STH, je potrebné vykonať **perorálny glukózotolerančný test s odberom krvi na stanovenie glykémie aj STH**. Pri tomto teste sa krv odoberá nalačno a v 60 a 120.minúte po užití 75 g glukózy. V prípade, že poklesne hladina STH v 60. alebo 120.minúte pod 1 ng/ml, je akromegália vylúčená.

Po potvrdení akromegálie je potrebné vykonať zobrazovacie vyšetrenia, t.j. MR (CT len pri kontraindikácii magnetickej rezonancie), vyšetrenia zorného poľa (perimeter).

b/ nadprodukcia prolaktínu (hyperprolaktinémia).

Najčastejšou príčinou hyperprolaktinémie je adenóm hypofýzy s nadprodukciou PRL (prolaktinóm), ale aj ďalšie choroby hypotalamo-hypofýzového systému (akromegália, Cushingova choroba, prerušenie stopky hypofýzy a ď.), lieky – najmä lieky užívané v psychiatrii, opiáty, antiepileptiká, antihypertenzíva, estrogény a pod. Z ostatných príčin sú časté hypotyreóza, chronické choroby obličiek a pečene, stres, systémové choroby spojiva, syndróm polycystických ovárií. Tzv. idiopatická hyperprolaktinémia je najčastejšie spojená s drobným mikroadenómom hypofýzy, ktorý nie je rozpoznateľný MR.

V anamnéze u žien nachádzame poruchy menštruačného cyklu, t.j. oligomenorrhoe, amenorrhoe, alebo infertility pri zachovanom menštruačnom krvácaní v dôsledku anovulácie, môže byť prítomná galaktorea. U mužov sú prítomné poruchy libida, potencie, infertility, gynekomastia, resp. galaktorea, prírastok na hmotnosti. V prípade veľkých rozmerov prolaktinómu môže byť v anamnéze cefalea, poruchy zorného poľa a ď.

Laboratórne vyšetrenia: v súčasnosti sa stanovuje len bazálna hladina PRL, obvykle ráno nalačno, cca 2 hodiny po prebudení, po vylúčení stresu, fyzickej záťaže a sexuálneho styku. Hladina PRL dobre koreluje s veľkosťou prolaktinómu. Normálna hladina PRL je približne do 25 ng/ml, vyššia hodnota do 100 ng/ml svedčí najskôr pre poliekovú, idiopatickú hyperprolaktinériu, prípadne pre mikroprolaktinóm. Hladina PRL nad 100 ng/ml s najväčšou

pravdepodobnosťou svedčí pre prolaktinóm a hladina PRL nad 200 ng/ml je obvykle prejavom makroprolaktinómu, t.j. adenómu s priemerom nad 1 cm.

Falošne nízke hladiny PRL pri imunorádiometrickom stanovení (IRMA) nazývame „**hook effect**“ čo býva prítomné pri obrovských makroprolaktinómoch a môže spôsobiť diferenciálne diagnostický problém. Tzv. „**makroprolaktinémia**“ je spôsobená tzv. big-big prolaktínom, ktorý cirkuluje v krvi a je tvorený glykozylovanou formou PRL s naviazanými autoprotiálkami treidy IgG. Pri vysokej hladine PRL je potrebné tento jav vylúčiť, najmä ak nie sú typické príznaky spojené s hyperprolaktinémiou.

Stanovenie PRL v dynamických testoch sa v súčasnosti nepoužíva resp. sa používa veľmi zriedkavo, najčastejšie ide o TRH test alebo metoklopramidový test. Hlavnou indikáciou je odhalenie latentnej hyperprolaktinémie pri nevysvetliteľných poruchách menštruačného cyklu alebo infertility.

Pri podozrení na prolaktinóm nasleduje zobrazenie hypofýzy a hypotalamu pomocou magnetickej rezonancie (MR).

c/ Cushingova choroba – vid' kapitolu Cushingov syndróm.

d/ nadprodukcia TRH (tyreotropinóm)

V klinickom obraze dominujú príznaky tyreotoxikózy, avšak pri laboratórnom vyšetrení okrem zvýšených hladín FT3 a FT4 nachádzame vyššie hladiny TSH. MR obvykle odhalí adenóm hypofýzy.

e/ nadprodukcia gonadotropínov (gonadotropinóm)

V klinickom obraze u žien dominujú príznaky podobné menopauze, t.j. amenorea, pri veľkom adenóme môže byť prítomná cefalea a poruchy zorného poľa. Laboratórne vyšetrenie odhalí nízke hladiny estradiolu a u mužov testosterónu, avšak vysoké hladiny FSH, alebo LH, alebo oboch gonadotropínov.

X.2. Vyšetrovacie metódy pri ochoreniach štítnej žľazy.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie.

Kvalitná anamnéza pri ochoreniach štítnej žľazy predstavuje cca 70% diagnostického úspechu, preto je netreba podceňovať. V rodinnej anamnéze často zistíme chorobu štítnej žľazy u viacerých príbuzných. V osobnej anamnéze sa zameriavame na stresové situácie, liečbu cytokínmi, amiodaronom, aplikácie kontrastných látok s obsahom jódu a pýtame sa na iné ochorenia s ktorými sa tyreopatie asociujú. U žien je dôležitá gynekologická anamnéza, v ktorej zisťujeme pravidelnosť menštruačného cyklu, fertilitu, spontánne potraty a pod.

Pri tyreotoxikóze v anamnéze najčastejšie je prítomná intolerancia záťaž, palpitácie, zvýšená chuť do jedla, úbytok hmotnosti, insomnia, tremor, nervozita, intolerancia tepla, vyšší počet stolíc. Pri fyzikálnom vyšetrení zisťujeme teplé akra a na nich jemný tremor, tachykardiu,

alebo tachyarytmie, môžu byť príznaky orbitopatie – exophthalmus, prípadne pozitívne očné príznaky (Graafe).

Pri hypotyreóze zisťujeme obvykle nadmernú únavu, nevykonnosť, intoleranciu chladu až zimomrivosť, zvýšenú spavosť, prírastok na hmotnosti, obstipáciu. U žien bývajú poruchy menštruačného cyklu až amenorrhoe, infertility. Často sú prítomné poruchy CNS, najmä depresívne stavy ale aj psychotické prejavy. Pri fyzikálnom vyšetrení nachádzame suchú kožu, s chladnými akrálnymi časťami, bradypsychiu, hypomimiou, poruchy reči - bradylalia, hrubší hlas, preriedenie ochlpenia, ako aj laterálnej časti obočia, opuchy predkolení a predlaktí (myxedém), bradykardiu. Štítna žľaza môže ale nemusí byť zväčšená.

Laboratórne vyšetrenia:

Základnými laboratórnymi vyšetreniami na posúdenie funkcie štítnej žľazy sú voľné hormóny – FT3 a FT4 a tyreotropný hormón (TSH). Celkové hladiny tyreoidálnych hormónov, t.j. TT3 a TT4 sa nevyšetrujú. Orientačné rozmedzie hladiny FT4 je 9-24 pmol/l, hladiny FT3 je 3,8 – 9,2 pmol/l a rozmedzie TSH je medzi 0,5-5,0 mIU/l.

Biochemický dôkaz tyreotoxikózy je postavený na zvýšených hladinách FT3 a FT4 a suprimovanej hladine TSH. **Biochemický dôkaz primárnej hypotyreózy** spočíva v nízkych hladinách FT3 a FT4 a vysokej hodnote TSH. Pri tzv. latentnej hypotyreóze býva zvýšené iba TSH, zatiaľ čo hladiny tyreoidálnych hormónov sú v norme. Pri tzv. centrálnej hypotyreóze bývajú znížené okrem FT3 a FT4 aj hladiny TSH.

Stanovenie TSH je zásadným vyšetrením pri diagnostike porúch funkcie štítnej žľazy. Falošné zníženie TSH môže byť prítomné užívaním dopamínu, glukokortikoidov, amiodaronu ale aj heparínu a morfinu. Hodnoty TSH zvyšujú zase neuroleptiká a fytoestrogény.

Na dôkaz **autoimunitnej** príčiny poruchy funkcie štítnej žľazy sa vyšetrujú protilátky proti **tyreoperoxidáze (aTPO), proti tyreoglobulínu (aTG) a proti receptoru TSH (TRAK, alebo AR-TSH)**. aTPO a aTG sú obvykle zvýšené pri Hashimotovej tyreoiditíde, a to u 80-90% pacientov. Hladiny protilátok závisia od laboratórnej metódy použitej na ich stanovenie.

TRAK sú vysoké pri Graves-Besadovovej tyreotoxikóze a pri endokrinnej orbitopatii. Ich stanovenie sa indikuje pri diferenciálnej diagnostike autoimunitnej a neautoimunitnej tyreotoxikózy.

Vyšetrenie zápalových parametrov, ako je **FW a CRP** má význam pri tzv. subakútnej tyreoiditíde.

Stanovenie koncentrácie **tyreoglobulínu** sa nepoužíva v štandardnej diagnostike tyreopatií, avšak má nezastupiteľný význam ako tzv. onkomarker. Jeho stanovenie po operácii štítnej žľazy pre karcinóm je základným vyšetrením a jeho vzostup svedčí pre lokálnu recidívu alebo metastázy. Znížená koncentrácia tyreoglobulínu je typická pre tyreotoxicosis factitia.

Kalcitonín je hormón produkovaný v parafolikulárnych C bunkách štítnej žľazy. Predstavuje v súčasnosti najvhodnejší marker pre diagnózu medulárneho karcinómu štítnej žľazy a na sledovanie pacientov po liečbe.

Vyšetrenie štítnej žľazy ultrazvukom (USG).

K endokrinologickým indikáciám USG vyšetrenia patrí akékoľvek podozrenie na ochorenie štítnej žľazy, hmatný útvar v oblasti štítnej žľazy, kontrola po operáciách štítnej žľazy, podozrenie na nádor paratyreoidey.

USG vyšetrením štítnej žľazy zisťujeme jej polohu, veľkosť (objem), zmeny štruktúry alebo echogenity, t.j. difúzne zmeny a ložiskové zmeny, napr. cysty, solídne útvary a pod.

Normálna štítna žľaza je tvorená dvoma lalokmi spojenými isthmom, má echogenitu vyššiu než okolité štruktúry, napr. svalstvo krku. Je obvykle dobre ohraničená oproti okoliu a má homogénnu echo štruktúru. Normálny objem štítnej žľazy podľa WHO u žien je do 18 ml a u mužov do 22 ml.

Difúzne postihnutie štítnej žľazy je typické pre autoimunitnú tyreoiditídu, čo sa pri USG vyšetrení prejaví difúznym znížením echogenity a nehomogénnou štruktúrou. Pri autoimunitnej tyreoiditíde môže byť veľkosť štítnej žľazy normálna, väčšia alebo aj menšia. Pri Gravesovej chorobe je štítna žľaza taktiež hypoechogénna, viac alebo menej nehomogénna. Typickým nálezom v aktívnom štádiu je jej zvýšená perfúzia.

Ložiskové postihnutie štítnej žľazy zahŕňa cysty, solídne útvary a kalcifikáty.

Cystické útvary sa pri USG vyšetrení zobrazujú ako anechogénne útvary bez dôkazu prekrvenia. Cysty, resp. pseudocysty sa môžu vyskytnúť v zdravej štítnej žľaze ale aj v uzloch, a to benígnych ale aj malígnych.

Solídne útvary v štítnej žľaze sú veľmi časté a môžu byť solitárne alebo viacpočetné (multinodulárna struma). Tieto útvary sú v 90% benígne, zriedkavejšie sú malígne. Môžu byť hypoechogénne, izoechogénne alebo hyperechogénne a oproti okoliu môžu byť ohraničené ostro ale aj neostro. Uzly hyper, izo alebo mierne hypoechogénne, dobre ohraničené hypoechogénnym lemom, pravidelného tvaru s cystoidnými dutinkami, sú obvykle benígne, zatiaľ čo karcinómy sú výraznejšie hypoechogénne, nepravidelných tvarov a obsahujú mikrokalcifikácie. Karcinóm majú vo vnútri uzla často detekovateľnú perfúziu. Neexistuje však USG znak špecifický pre benígne a malígne lézie.

Kalcifikácie: Makrokalcifikáty sa zobrazujú ako výrazne hyperechogénne útvary s akustickým tieňom a vyskytujú sa obvykle v uzloch. Mikrokalcifikácie sú drobné, výrazne hyperechogénne útvary, charakteru drobných ihličiek s akustickým tieňom a predstavujú rizikový faktor malignity príslušného uzla.

Elastografia je modalitou USG vyšetrenia ktorou sa hodnotí elasticita štítnej žľazy. Predpokladá sa, že malígne uzly s nekontrolovaným bunkovým rastom sú tuhšie než benígne lézie. V tyreológii sú najslubnejšie výsledky pri diferenciálnej diagnostike papilárneho karcinómu.

Scintigrafia štítnej žľazy.

Donedávna mala významné postavenie v morfolologickej diagnostike štítnej žľazy. V súčasnosti sa používa iba na odlíšenie tzv. horúcich, alebo teplých uzlov, ktoré môžu byť príčinou tyreotoxikózy, od tzv. studených uzlov, ktoré môžu predstavovať riziko malignity. Má však nízku špecifitu pri odhade malignity uzla. Hlavnou indikáciou scintigrafie štítnej žľazy teda je tyreotoxikóza pri uzlovej strume za účelom potvrdenia alebo vylúčenia autonómneho

adenómu. Najčastejšie sa vykonáva pomocou ^{99m}Technécia (pertechnetát). Kontraindikáciou je gravidita a laktácia. Presnosť scintigrafie možno zvýšiť pomocou metódy SPECT na 6-7 mm. Stále je však menšia než rozlišovacia schopnosť USG.

Ostatné zobrazovacie metódy.

Vyšetrenie CT, MR a PET: ani jedna z týchto metód nie je lepšia pre posúdenie štruktúry štítnej žľazy ako USG. Hlavnou výhodou je však možnosť presného zobrazenia retrosternálnej a mediastinálnej strumy, posúdenia útlaku priedušnice a vzťahu strumy k okolitým štruktúram. PET má význam v diagnostike metastáz karcinómu štítnej žľazy.

CT vyšetrenie sa používa aj pre diagnostiku postihnutia vonkajších očných svalov pri endokrinnnej orbitopatii. Na túto diagnostiku možno použiť aj USG vyšetrenie, ktoré je však nepresné v zadnej tretine očnice.

Aspiračná biopsia štítnej žľazy tenkou ihlou (FNAB) a cytologické vyšetrenie.

Indikáciou na FNAB a cytologické vyšetrenie sú predovšetkým ložiskové lézie detekované palpačne a USG vyšetrením. V minulosti sa vykonávalo cytologické vyšetrenie aj pri väčšine difúzných strúm na diagnostiku tyreoiditídy, avšak v súčasnosti na diagnostiku autoimunitnej tyreoiditídy sa už nepoužíva. Indikáciou môže byť ešte subakútna tyreoiditída za účelom detekcie typických mnohojadrových buniek.

FNAB sa vykonáva tenkou ihlou spolu so striekačkou a pod tlakom sa aspiruje obsah. Vykonáva sa buď priamo u hmatných uzlov, alebo pod USG kontrolou. Zo získaného aspirátu sa zhotovia nátery, ktoré sa ofarbia podľa May, Grunwalda a Giemsa (MGG) alebo hematoxylinom eozínom, prípadne podľa Papanicolaou na jadierka. Cytologické vyšetrenie realizuje skúsený histopatológ, ktorý cytologický nález zaklasifikuje podľa systému Bethesda do 5 kategórií: nereprezentatívny, benígny, neurčitý, suspektný alebo malígny. FNAB je vhodnou metódou aj pri diagnostike cýst a pseudocýst, kde zároveň slúži aj ako liečebná metóda.

Genetické vyšetrenie a molekulová diagnostika.

Pri medulárnom karcinóme štítnej žľazy je potrebné vykonať genetické vyšetrenie na prítomnosť RET mutácie. BRAF mutácie má pri papilárnom karcinóme štítnej žľazy prognostický význam.

X.3. vyšetrovacie metódy pri chorobách prítitných teliesok.

X.3.1. Hypoparatyreóza

Hypoparatyreóza vzniká najčastejšie po operačnom poškodení prištítnych žliaz po tyreoidektómii, zriedkavejšie je idiopatická, obvykle autoimunitnej etiológie, môže byť aj geneticky podmienená. Zriedkavo je spôsobená rezistenciou na parathormón, vtedy sa označuje ako pseudohypoparatyreóza. **V anamnéze** zisťujeme parestézie, až kŕče svalových skupín, slabosť alebo bolesti svalov. Pri akútnej tetanii môže dôjsť k laryngospazmu. Pri fyzikálnom vyšetrení je pozitívny Chvostekov príznak, evtl. Trousseauov test.

Laboratórne vyšetrenia:

Rutinne laboratórne vyšetrenie obsahuje stanovenie hladiny Ca, P, ionizovaného Ca^{2+} v sére, Ca a P v moči. Pre diagnózu hypoparatyreózy je charakteristická hypokalciémia a hyperfosfatémia. Býva prítomná hypokalciúria (pod 1 mmol/24 hod). Hladina PTH býva výrazne znížená, pri pseudohypoparatyreóze je naopak výrazne zvýšená. Pre hypoparatyreózu je charakteristická zvýšená tubulárna reabsorpcia fosfátov.

EKG: môžeme nájsť predĺženie intervalu QT alebo inverziu T vlny. **EEG vyšetrenie** môže odhaliť typické zmeny - spomalenie aktivity a vyššiu voltáž. Pri **očnom** vyšetrení možno nájsť pseudoedém papily na očnom pozadí, po dlhšom trvaní aj kataraktu. **RTG lebky** odhalí ektopické kalcifikácie, ktoré sú časté najmä v bazálnych gangliách.

X.3.2. Hyperparatyreóza (PHPT)

Najčastejšou príčinou PHPT je adenóm prištítného teliska (PT), a to buď solitárny alebo mnohopočetný. Zriedkavejšou príčinou je primárna hyperplázia a karcinóm prištítného telieska.

V anamnéze nemusíme nájsť žiadne špecifické príznaky, PHPT býva často asymptomatická. V prípade, že sa objavia príznaky, pacient má obvykle prejavy kostné – bolesti chrbtice, dolných končatín, nefrologické alebo urologické z urolitiázy alebo nefrolitiázy. Medzi prejavy gastrointestinálne patria anorexia, nauzea, bolesti brucha, prejavy akútnej pankreatitídy alebo vredovej choroby žalúdka a duodena. Najčastejšími kardiovaskulárnymi prejavmi sú hypertenzia, resp. poruchy srdcového rytmu. Neuropsychické príznaky sú mnohopočetné a zahŕňajú cefaleu, poruchy spánku, únavu, apatiu, niekedy až psychotické stavy, letargiu, pri závažnej hyperkalciémii až poruchy vedomia.

Laboratórne vyšetrenia:

Je prítomná hyperkalciémia (obvykle nad 2,75 mmol/l), hypofosfatémia, zvýšená hladina PTH v sére. V moči je prítomná hyperkalciúria (nad 6,5 mmol/24 hod) a hyperfosfatúria.

ALP je obvykle zvýšená a informuje o aktivite osteoblastov, taktiež býva zvýšený osteokalcín v sére, ktorý je tvorený osteoblastami. Stanovenie tartrát rezistentnej kyslej fosfatázy ukazuje na zvýšenú aktivitu osteoklastov, zvýšená je hladina močového pyridinolínu a hydroxypyridinolínu, telopeptidov. **RTG kostí** odhalí typické kostné zmeny, ktoré označujeme ako hyperparatyreóznou osteodystrofiu. Najčastejšie sa prejavuje ostolytickými ložiskami, subperiostálnymi resorpciami a úbytkom kostnej hmoty, ktorý nie je proporcionálny. **Denzitometrické** vyšetrenie môže identifikovať osteoporózu, ktorá obvykle nie je difúzna.

Lokalizácia adenómu PT.

Základným vyšetrením na lokalizáciu adenómu PT je **ultrasonografia**. Citlivosť závisí na veľkosti a umiestnení adenómu a uvádza sa asi 46% u menších adenómov a 86% u adenómov väčších ako 1 g. Adenóm sa obvykle zorazuje ako hypoechogénny dobre ohraničený útvar naliehajúci na štítnu žľazu. Pri hyperplázii PT má minimálny význam. **CT vyšetrenie** s kontrastom má senzitivitu cca 86%. **Rádionuklidové vyšetrenie pomocou methoxyizobutyizonitrilu (MIBI)**, značeného Technéciumom ^{99m} sa dnes používa najčastejšie a kombinuje sa so SPECT metódou. Toto vyšetrenie má podstatne vyššiu senzitivitu pri zobrazovaní hyperplastických PT. **Magnetická rezonancia** má výhodu v absencii radiačného žiarenia, avšak interpretácia nálezov je značne náročnejšia.

Genetické vyšetrenie a molekulová diagnostika PHPT je súčasťou molekulovej diagnostiky syndrómov mnohopočetnej endokrinnej neoplázie (MEN1 a MEN2A).

X.4. Vyšetrovacie metódy pri chorobách nadobličiek.

X.4.1. Hypofunkčný syndróm – primárny hypokorticismus (Morbus Addisoni).

Najčastejšou príčinou Addisonovej choroby je autoimunitná adrenalitída (70% všetkých príčin). Zriedkavejšími príčinami sú infekcie, najmä tuberkulóza, mykotické infekcie, HIV, prípadne systémové bakteriálne infekcie. Ešte zriedkavejšie sú infiltratívne choroby – lymfoproliferácie, sarkoidóza a pod., vrodené choroby, sepsa, hemorágie, prípadne lieky.

V anamnéze zistíme anorexiu, úbytok hmotnosti, slabosť a únavu, niekedy aj bolesti brucha, hnačky a vomitus – pri hroziacej kríze. Fyzikálne je prítomná difúzna hyperpigmentácia kože, hyperpigmentované sú hlavne kožné ryhy na dlani, jazvy, linea alba atď. Dôležité sú príznaky z hypotenzie – prekolapsové a presynkopálne stavy. Krvný tlak je nízky.

Laboratórne vyšetrenia: hyponatriémia, hyperkaliémia, normocytová a normochrómna anémia, sklon k hypoglykémii.

Hormonálne vyšetrenie:

Plazmatický alebo sérový **kortizol** – je obvykle nízky, no pri určitej adrenokortikálnej rezerve môže byť aj na dolnej hranici normy.

ACTH v plazme je pri primárnom hypokorticisme vysoké.

Ako test na dôkaz primárneho hypokorticismu sa používa **ACTH test**. Podá sa syntetický ACTH - tetrakozaktid v dávke 250 µg i.v. a krv sa odoberá v 0., 30., 60. minúte na stanovenie kortizolu. Za normálnu odpoveď kortizolu sa považuje jeho vzostup v sére po stimulácii o 200 nmol/l, alebo hladina 500 nmol/l a viac. Nižšia hladina alebo vzostup nižší ako 200 nmol/l svedčí pre nedostatočnú rezervu kôry nadobličky.

Plazmatická renínová aktivita (PRA) pri Addisonovej chorobe je vysoká. Plazmatické hladiny DHEA, DHEAS, aldosterónu sú nízke.

Protilátky proti 21-hydroxyláze bývajú zvýšené pri autoimunitnej príčine adrenokortikálnej insuficiencie.

Na dôkaz centrálného hypokorticismu sa používa test s **inzulínovou hypoglykémiou** (viď vyššie).

Zobrazovacie metódy pri primárnom hypokorticisme sa obvykle nepoužívajú, CT je indikované ak myslíme na infiltráciu alebo krvácanie do nadobličiek. Pri potvrdení sekundárnej – centrálnej adrenálnej insuficiencie je indikované MR hypofýzy.

X.4.2. Hyperfunkčné syndrómy.

X.4.2.1. Hyperkortizolizmus (Cushingov syndróm).

Hyperkortizolizmus (Cushingov syndróm, CS) je súbor príznakov vznikajúcich následkom dlhodobej expozície nadmerným cirkulujúcim hladinám kortizolu.

Základné členenie je na **ACTH dependentný** (najčastejšie adenóm hypofýzy s produkciou ACTH, ektopický s nadprodukciou ACTH alebo CRH) a **ACTH independentný** CS (adenóm alebo karcinóm nadobličky, bilaterálna mikro/makronodulárna hyperplázia nadobličiek). **Iatrogénny Cushingov syndróm** je spôsobený dlhodobým podávaním vysokých dávok glukokortikoidov.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie: Klinický obraz nemusí byť typický, rozsah príznakov varíruje od oligosymptomatickej formy až po úplne rozvinutý klasický CS. Charakteristickým príznakom je redistribúcia tuku s predilekčným ukladaním tuku intraabdominálne, v mediastine, v oblasti tváre (facies lunata) a na krku (buffalo hump). Naopak podkožný tuk v oblasti horných aj dolných končatín atrofuje a vzniká tzv. centrálny typ obezity. Koža je tenká, zraniteľná, vytvárajú sa na nej sufúzie, ekchymózy aj po minimálnej traume a taktiež strie, ktoré sú lokalizované prevažne na trupe, stehnách a ramenách, sú fialové a široké. Môže byť prítomný hirsutizmus, pletora tváre. V anamnéze zistíme aj slabosť svalov, psychické zmeny – emočná labilita, podráždenosť, depresívne stavy, poruchy kognitívnych funkcií a môžu sa vyskytnúť aj psychotické prejavy. U časti pacientov býva hypertenzia, diabetes mellitus, alebo aspoň porucha glukózovej tolerancie, osteoporóza, poruchy menštruačného cyklu a fertility.

Laboratórne vyšetrenia: V bežnom laboratórnom náleze býva prítomná hypokaliémia, metabolická alkalóza, hyperglykémia, alebo porucha glukózovej tolerancie, v krvnom obraze je prítomná leukocytóza s neutrofiliou a lymfopénia.

Hormonálna diagnostika:

Na diagnostiku Cushingovho syndrómu je potrebné použiť nasledujúce vyšetrenia:

a/ zvýšené vylučovanie voľného kortizolu v moči za 24 hod (UFC). U pacientov s CS je hodnota UFC výrazne zvýšená.

b/ porušený cirkadiánný rytmus plazmatického kortizolu, resp. chýbanie nočného poklesu kortizolémie. U zdravých jedincov klesá hladina sérového kortizolu o polnoci obvykle pod 150 nmol/l, zatiaľ čo u pacientov s hyperkortizolizmom je kortizolémia v noci rovnaká ako ráno a na poludnie.

c/ stanovenie kortizolu v slinách. Alternatívou tohto testu je stanovenie hladiny kortizolu v slinách, ktorá veľmi dobre odráža hladinu kortizolu v krvi. Odporúča sa odobrať sliny na vyšetrenie medzi 23,00 a 24,00 hodinou. Hodnoty nižšie než 3 nmol/l diagnózu CS vylučujú, hladiny nad 6 nmol/l pre diagnózu CS svedčia.

d/ dexametazónový supresívny test – je základným testom na diagnostiku CS. Má viacero variant, najjednoduchšou variantou je skrátený, tzv. nočný dexametazónový supresívny test (overnight DST). Pri tomto teste sa odoberie krv na stanovenie kortizolu ráno, v ten istý deň o 23,00 hodine sa podá pacientovi 1 mg Dexametazónu per os a na ďalší deň ráno sa odoberie vzorka krvi na stanovenie kortizolu. U zdravých osôb obvykle dochádza k supresii kortizolu po 1 mg dexametazónu pod 60 nmol/l, hodnoty kortizolu medzi 60 a 138 nmol/l, patria do tzv. šedej zóny a hodnoty nad 138 nmol/l svedčia pre CS.

Najvýznamnejším diagnostickým testom pre diagnostiku CS je 2-dňový 2-mg dexametazónový supresívny test. Mal by sa vykonávať počas hospitalizácie pacienta. Dva po sebe idúce dni pacient zbiera moč na vyšetrenie UFC/24 hodín, následne počas ďalších dvoch dní dostáva 2 mg dexametazónu denne per os a taktiež zbiera moč na stanovenie hladiny voľného kortizolu v moči. Pokles UFC pod 50% bazálnych hodnôt vylučuje Cushingov syndróm, menší pokles ako 50% ho potvrdzuje.

Diferenciálna diagnostika jednotlivých foriem CS.

a/ dexametazónový supresívny test s vysokou dávkou dexametazónu (8 mg). Nadväzuje na 2 dňový, 2-mg dexametazónový test, po ktorom pacient nasledujúce dva dni dostáva 8 mg dexametazónu denne (2 mg každých 6 hodín, per os) a zároveň zbiera moč na stanovenie UFC. Pri centrálnej forme hyperkortizolizmu dochádza po tejto dávke dexametazónu k poklesu UFC pod 50% bazálnej hodnoty. Ak k poklesu nedochádza, ide pravdepodobne o periférnu alebo ektopickú formu CS.

b/ kortikoliberínový test (CRH test): po odbere bazálnej vzorky krvi sa aplikuje 100 ug humánneho CRH intravenózne ako bolus a následne sa odoberá krv o 15, 30, 60 minút. Zvýšenie ACTH o 35-50% a kortizolu o viac ako 20% svedčia pre Cushingovu chorobu, t.j. hyperkortizolizmus na podklade adenómu hypofýzy. K zvýšeniu nedochádza u pacientov s periférnou formou CS a ektopickým CS.

c/ vyšetrenie hladiny ACTH v plazme: ACTH s prihliadnutím na cirkadiánný rytmus vyšetrujeme ráno nalačno. Pre ACTH independentnú formu svedčí suprimovaná hladina ACTH, t. j. menej ako 1,1 pmol/l, alebo menej ako 5 pg/ml. Pre ACTH dependentnú formu svedčí normálna alebo zvýšená hladina ACTH, t.j. nad 2,2 pmol/l, alebo 10 pg/ml.

d/ dezmpresínový test: podáva sa 10 ug dezmpresinu i.v. a odoberá a krv na stanovenie ACTH. Zvýšenie hladiny ACTH o viac než 50% oproti východiskovej hodnote svedčí pre Cushingovu chorobu.

e/ katetrizácia sinus petrosus inferior (SPI) : je spoľahlivou metódou v diferenciálnej diagnóze ACTH dependentných foriem CS. Po zavedení katétrov do sinus petrosus inferior

obojsstranne cestou vv. femorales, sa odoberie krv na stanovenie ACTH a to bazálne a po stimulácii CRH. Odoberá sa zo sinus petrosus inferior a z periférnej žily. Pomer koncentrácií SPI a z periférie viac než 2 bazálne a nad 3 po stimulácii svedčí pre nadprodukciu ACTH.

Zobrazovanie:

Zobrazenie hypofýzy pomocou MR je indikované, ak hormonálne testovanie svedčí pre ACTH dependentný CS, resp. Cushingovu chorobu.

Zobrazenie nadobličiek pomocou CT, alebo MR je indikované, ak výsledky hormonálnych testov svedčia pre ACTH independentnú, resp. periférnu formu CS.

Perimeter je indikovaný pri susp. poruche zorného poľa v dôsledku tlaku adenómu hypofýzy na optickú chiazmu.

Katetrizácia suprarenálnych vén s odberom krvi na stanovenie hladiny kortizolu je indikovaná pri negatívnom CT alebo MR vyšetrení a jednoznačnom hormonálnom dôkaze periférnej nadprodukcie kortizolu. Ďalšou indikáciou je podozrenie na ACTH independentnú makronodulárnu hyperpláziu (AIMAH).

X.4.2.2. Primárny hyperaldosteronizmus – PH (Connov syndróm)

Ide o syndróm spôsobený nadprodukciou mineralokortikoidov, vo väčšine prípadov aldosterónu. **Anamnéza:** väčšina chorých sú asymptomatickí. Môžu byť symptómy pri dlhotrvajúcej hypertenzii - cefalea, príznaky z hypokaliémie – svalová slabosť, zriedkavo svalová paralýza. Polyúria, polydipsia, parestézie a zriedka tetania. Pocity nepravidelnej činnosti srdca, palpitácie pri poruchách rytmu vyplývajúcich z hypokaliémie. **Fyzikálne vyšetrenie:** artériová hypertenzia – mierna až závažná

Vyšetrenia: Keďže časť chorých s primárnym hyperaldosteronizmom je normokaliemická, niektoré centrá odporúčajú vykonávať skríning PH u každého pacienta s artériovou hypertenziou.

Laboratórne biochemické vyšetrenie: je prítomná **hypokaliémia** vo viac než polovici prípadov, metabolická alkalóza, môže byť poruchy glukózovej tolerancie.

Hormonálne vyšetrenie - skríning:

Aldosterónovo-renínový pomer (ARR) Hodnota nad 30 (pri vyjadrení plazmatického aldosterónu v ng/100ml a plazmatickej renínovej aktivity v ng/ml/h) resp. nad 300 (PRA v ng/ml/h a plazmatický aldosterón v pg/ml) alebo nad 3,7 (plazmatický aldosterón v pg/ml, koncentrácia renínu) je podozrivá z primárneho hyperaldosteronizmu a vyžaduje ďalšie testovanie. Pri hodnote pod 20 (200) je primárny hyperaldosteronizmus nepravdepodobný. Senzitivita ARR je najvyššia keď sa krv odoberá v ranných hodinách.

Plazmatická renínová aktivita (PRA) alebo plazmatická koncentrácia renínu (PRC): je výrazne suprimovaná pri primárnom hyperaldosteronizme. Pre interpretáciu je nevyhnutné poznať polohu pacienta, liečbu a príjem sodíka. Štandardné vyšetrenie sa má vykonávať pri prívide NaCl 110-150 mEq/deň.

Plazmatická hladina aldosterónu (PA): vo väčšine prípadov je zvýšená, vplyvom viacerých faktorov môže byť normálna. V prípade, že kaliémia je nižšia ako 3 mmol/l, je potrebné pred vyšetrením hladiny aldosterónu upraviť hladinu kálie v sére. Alternatívou merania plazmatického aldosterónu je meranie 24-hodinovej exkrécie **aldosterónu v moči**. Močová exkrécia aldosterónu môže byť normálna pri hypokaliémii a u starších osôb, pretože exkrécia aldosterónu sa znižuje s vekom.

Pred vyšetrením renín-angiotenzín-aldosterónového systému je potrebné upraviť u pacienta liečbu:

Estrogény, gestagény, androgény a spironolaktón, je potrebné vynechať 6 týždňov pred odberom. Betablokátory, renálna insuficiencia a vyšší vek môžu viesť k falošne pozitívnemu výsledku ARR. Diuretiká, ACE inhibítory, AT II blokátory a dihydropyridíny môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom. Minimálny efekt na ARR majú a preto sú odporúčané pred testovaním: prazosín alebo iné alfa blokátory, hydralazíny, retardovaný verapamil (2x120 mg denne). Nesteroidové antireumatiká a hyperkaliémia môžu takisto viesť k falošne pozitívnemu pomeru ARR.

Potvrdenie diagnózy a diferenciálna diagnostika primárneho hyperaldosteronizmu.

Dynamické testy: sú nevyhnutné pre diagnostiku a diferenciálnu diagnostiku primárneho hyperaldosteronizmu. *Supresívne testy* sú potrebné na potvrdenie diagnózy primárneho hyperaldosteronizmu:

Najčastejšie sa odporúčajú:

a/ testy so soľnou záťažou: zvýšenie príjmu NaCl v diéte, infúzia NaCl a podanie exogénnych mineralokortikoidov (DOCA, fludrokortizón), alebo kombinácia. Podstatou týchto testov je skutočnosť, že pri objemovej expanzii dochádza k supresii PRA a aldosterónu za fyziologických podmienok, zatiaľ čo pri PH chýba supresia aldosterónovej sekrécie. Je to však typické iba pre aldosterón produkujúci adenóm. **Test s infúziou NaCl:** ráno o 8,00 hodine sa odoberie krv na stanovenie PA, potom sa podá infúzia fyziologického roztoku v množstve 2 litre počas 90 minút a po nej sa znova odoberie krv na stanovenie aldosterónu. Pri nízkoreninovej esenciálnej hypertenzii aldosterón klesne pod 80 pg/ml, kým u chorých s PH neklesne.

b/ vplyv ACE inhibície: Test sa vykonáva tak, že sa ležiacej osobe podáva captopril 25 mg p.o. (alebo 1 mg/kg hmotnosti pacienta) a o 2 hodiny sa zmeria plazmatický aldosterón. U pacientov s PH hodnota plazmatického aldosterónu ostáva zvýšená (nad 150 pg/ml). Test má asi 95% senzitivitu a 92% špecificitu.

Stimulačné testy sa používajú na diferenciálnu diagnostiku PH:

c/ vplyv polohy a času: Za normálnych okolností vzpriamená poloha vedie k aktivácii PRA a zvýšeniu aldosterónu v plazme. Rôzna odpoveď aldosterónu pri tomto podnete sa používa na diferenciálnu diagnostiku podtypov primárneho aldosteronizmu. Ráno o 8,00 pred postavením sa pacienta, sa vezme krv na stanovenie PRA a aldosterónu a potom sa odoberie znova po 3-4 hodinovej chôdzi resp. v kombinácii s furosemidom. Pri aldosterón produkujúcom adenóme (APA) sa aldosterón po ortostáze nemení, resp. sa môže aj mierne znížiť, pretože si zachováva sčasti ACTH dependenciu. Na druhej strane pri IHA dochádza k vzostupu plazmatického aldosterónu, pretože v tomto prípade je aldosterón pod regulačným vplyvom RAS. Podobne ako APA sa správa aj primárna adrenálna hyperplázia a podobne ako IHA sa správa renín-responzívny adenóm.

d/ Infúzia angiotenzínu II (AT II) – test je založený na tom, že po podaní ATII dochádza k stimulácii sekrécie aldosterónu pri idiopatickom hyperaldosteronizme (IHA) a nízkorenínovej esenciálnej hypertenzii. Pri APA a familiárnom hyperaldosteronizme suprimovateľnom glukokortikoidmi nedochádza po infúzii ATII k vzostupu aldosterónu, výnimkou je iba renín-alebo angiotenzín responzívny adenóm.

e/ Odpoveď na dexametazón: Pacienti s glukokortikoidmi supresibilným alebo dexametazón-supresibilným hyperaldosteronizmom majú podobnú odpoveď v spomínaných dynamických testoch ako APA. Podanie exogénnych glukokortikoidov je schopné odlíšiť týchto pacientov od pacientov s adenómom. Pri tomto teste sa podá 1 mg dexametazónu o pol noci a potom 0,5 mg o 6,00 hodine ráno, pričom hodnota aldosterónu v posturálnej polohe pod 50 pg/ml svedčí pre glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus (GSH) a indikuje liečbu glukokortikoidmi. Dlhotrvajúca blokáda dexametazónom, t.j. 2 mg denne počas 3 týždňov vedie k normalizácii PRA, aldosterónu a kaliémie a tiež k redukcii TK. Pre diagnostiku GSH sa však dnes so 100% senzitivitou využíva genetické testovanie metódami molekulovej genetiky.

Meranie steroidov iných než aldosterón: Využíva sa pri diferenciálnej diagnostike PH: **deoxykortikosterón (DOC) a 18 OH-DOC** – sú zvýšené prevažne pri APA a tiež pri primárnej adrenálnej hyperplázii (PAH). Obvykle sú normálne pri IHA, GSH a pri renín-responzívnom adenóme. DOC zriedkavo môže byť výrazne zvýšený pri adenóme produkujúcom nie aldosterón ale DOC, pričom klinický obraz je neodlíšiteľný od obrazu APA. **Kortikosterón a 18 OH- kortikosterón** sú vyššie u chorých s APA než s IHA. **18-OH kortizol a 18-oxokortizol** – sú signifikantne zvýšené u chorých s APA ale aj GSH, než pri IHA (1). Uvedené testy sa používajú zriedka, pretože obvykle si vystačíme s vyššie uvedenými diferenciálne diagnostickými postupmi.

Lokalizácia aldosterónovej nadprodukcie.

1. **CT alebo MRI:** CT sa odporúča ako prvá metóda zobrazenia nadobličiek pri PH. Moderné CT techniky umožňujú vizualizáciu adenómov okolo 3 mm v priemere. Typické pre APA pri CT vyšetrení je dobré ohraničenie, nízka denzita cca do 20 HU a jej zvýšenie po podaní kontrastnej látky. Pri MRI zase možno pozorovať v T2 váženom obraze hypersignálny charakter adenómu.
2. **Adrenálna venografia a separovaný odber z adrenálnych vén (AVS):** katetrizácia adrenálnych vén je technicky náročný výkon, ktorý musí vykonávať skúsený rádiológ. Je výhodná pri detekcii adenómov menších ako 1 cm, ktoré nie sú zobrazené pri CT alebo MRI vyšetrení. Indikovaná je v tom prípade, ak výsledky hormonálnych

vyšetření svedčia pre adenóm, avšak adenóm sa bežnými zobrazovacími metódami nenájde. S prihliadnutím na skutočnosť, že po 40-tom roku veku sú afunkčné adenómy veľmi časté, odporúča sa v poslednej dobe realizovať AVS u všetkých pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom vo veku nad 40 rokov a to aj v prípade, že pri CT vyšetrení je potvrdený adenóm. AVS sa vykonáva zavedením katétra cez vena femoralis, pričom vpravo sa katéter zavádza priamo do adrenálnej vény, a vľavo do vena renalis pred vyústenie nadobličkovej vény. Na strane APA je koncentrácia plazmatického aldosterónu zvýšená, pričom na kontralaterálnej strane, kde zona glomerulosa je obvykle suprimovaná, je koncentrácia aldosterónu naopak znížená. Za signifikantný rozdiel sa považuje rozdiel v hladinách aldosterónu minimálne 4-násobný alebo viac ako dvojnásobný ak korigujeme aldosterón na hladinu kortizolu.

3. **Adrenálna scintigrafia:** Na zobrazenie nadobličiek a na odlíšenie APA a IHA možno použiť cholesterolový scan (I^{131} alebo Se^{75} -6-seleno-metyl-norcholesterol) s predchádzajúcou supresiou dexametazónom. U nás sa táto metóda zatiaľ nepoužíva a percento správnych diagnóz neprevyšuje ani CT ani adrenálny venózný sampling.

X.4.2.3. Feochromocytóm a paraganglióm (FEO/PGL).

Je zriedkavý, catecholamíny produkujúci tumor vychádzajúci z drene nadobličiek, prípadne zo sympatických ganglií a vtedy sa označuje ako paraganglióm (PGL).

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Je prítomná artériová hypertenzia – trvalá alebo paroxyzmálna a prejavy spojené s hypertenziou a hypermetabolizmom t.j. cefalea, neobvyklé potenie, palpitácie, resp. arytmie, prevažne tachyarytmie, zblednutie pri vzostupe krvného tlaku. 13% chorých môže mať normálny TK (v prípade familiárneho skríningu, alebo pri produkcii malého množstva catecholamínov), hypotenzia, chudnutie, subfebrilita. Obstipácia, poruchy zraku, krče, zriedkavo psychózy, anxieta, tremor.

Laboratórne vyšetrenia:

a/ voľné metanefríny v plazme (senzitivita 99%). V prípade normálnych hodnôt je feochromocytóm vysoko nepravdepodobný. V prípade hodnôt vyšších ako je **4-násobok normy**, je prítomnosť feochromocytómu biochemicky potvrdená a hladiny sa považujú za diagnostické. Nasledujú lokalizačné metódy. Hodnoty medzi 4-násobkom a hornou hranicou normy sa označujú ako tzv. „šedá zóna“ a v tomto prípade je potrebné eliminovať lieky alebo iné príčiny falošnej pozitivity a realizovať **klonidínový test**. Najčastejšie lieky ktoré spôsobujú falošnú pozitivitu voľných metanefrínov: tricyklické antidepresíva, neselektívne alfa blokátory, betablokátory – mierne, inhibítory monoaminoxidázy, sympatomimetiká.

b/ostatné laboratórne vyšetrenia. Nižšiu senzitivitu, ale ešte stále relatívne vysokú (95%) majú frakcionované močové metanefríny. Ostatné vyšetrenia vrátane **močových catecholamínov a kyseliny vanylmandľovej** sa považujú za málo citlivé a obsolentné. Hoci **chromogranin A** nie je špecifický pre feochromocytóm a býva zvýšený aj pri iných neuroendokrinných tumoroch, jeho hladina dobre koreluje s veľkosťou nádorovej masy a je

dobrým indikátorom recidívy po operácii. Nie je však markerom rutínneho sledovania pacientov po operácii feochromocytómu. **Metoxytyramin** je nový marker pre dopamín produkujúci feochromocytóm alebo paraganglióm, u nás sa zatiaľ nevyšetruje.

Klonidínový test môže odlíšiť pacientov s feochromocytómom od falošne zvýšených hladín metanefrínov vplyvom liekov. Pri tomto teste sa sleduje hladina normetanefrínu v plazme pred a po podaní klonidínu. Zníženie normetanefrínu po podaní klonidínu o viac než 40% vylučuje prítomnosť feochromocytómu, chýbanie poklesu s vysokou pravdepodobnosťou poskytuje dôkaz pre prítomnosť feochromocytómu (senzitivita 96%).

Zobrazovacie metódy FEO/PGL.

CT vyšetrenie – iniciálna metóda – lacná, dostupná – senzitivita cca 95%, má ale špecifitu cca 70%. **MR** má vyššiu špecifitu – v T2 váženom obraze dáva typický jasný obraz (bright)

Funkčné zobrazenie:

Scintigrafia MIBG – metajódbenzylguanidín – je indikovaná pri podozrení na disemináciu a neobvyklú lokalizáciu, alebo kvôli indikácii rádionuklidovej MIBG liečby.

Pozitrónová emisná tomografia (PET) (Fluorodeoxyglukóza, fluorodopamín) – má význam v diagnostike malígneho feochromocytómu/paragangliómu

Octreoscan má význam pri malígnom feochromocytóme iba na zistenie expresie somatostatínových receptorov a potenciálnu liečbu SS analógmi.

Molekulová diagnostika

Asi 24% feochromocytómov sú dedičné. Dedičný feochromocytóm je spojený s MEN2 (MEN2a a MEN2b), von Recklinghausenovou neurofibromatózou NF-1, von Hippel Lindau syndrómom (VHL) a familiárny paraganglióm spojený s mutáciou génov kódujúcich sukcinátdehydrogenázu (podjednotky B,C,D). Najčastejšie genetické abnormality:

MEN2 – ret protoonkogén mutácia (chromozóm 10), NF-1 – chromozóm 17 (17q11), VHL – chromozóm 3 (3p25-26), SDHB – paraganglióm typ 2: chromozóm 1 (1p36), SDHC – paraganglióm typ 3: chromozóm 1 (1q21), SDHD – paraganglióm typ 1: chromozóm 11 (11q23) – paternálny prenos

X.4.2.4. Kongenitálna adrenálna hyperplázia

Ide o vrodené choroby s autozomálne recesívnym typom dedičnosti, ktoré charakterizuje deficit jedného z enzýmov potrebných pre biosyntézu kortizolu. Pri klasickej forme podmienenej úplným chýbaním génu ide o včasnú virilizáciu so soľnou poruchou, pri neklasicknej, resp. oneskorenej sa manifestujúcej forme, miernejšie prejavy virilizácie vznikajú v neskoršej fáze života, obvykle v puberte. V 90% prípadov ide o deficit 21-hydroxylázy, zriedkavejšie o deficit 11-beta-hydroxylázy

Laboratórne vyšetrenia.

Potrebné potvrdiť zvýšené hladiny steroidných prekursorov, t.j. **17-hydroxyprogesterónu (17OHP)** pri podozrení na deficit 21-hydroxylázy. Hladina 17 OHP menej ako 5 nmol/l deficit vylučuje, hladina nad 15 nmol/l ho potvrdzuje. Ak je hladina 17OHP medzi 5 – 15 nmol/l, je potrebné realizovať ACTH test. Nadmerný vzostup 17 OHP po podaní ACTH, obvykle nad 45 nmol/l svedčí pre oneskorene sa manifestujúcu formu CAH.

CT nadobličiek môže odhaliť hyperpláziu nadobličiek bilat.

Molekulová diagnostika sa vykonáva aj v SR, vyšetrujú sa najčastejšie mutácie CYP21 génu.

X.5. vyšetrovacie metódy v reprodukčnej endokrinológii.

X.5.1. Hypogonadizmus u žien.

Môže byť primárny a sekundárny, t.j. hypergonadotropný (príčina v ováriách) a hypogonadotropný (príčina je v hypofýze alebo hypotalame). Môže vzniknúť pred pubertou alebo po nej, podľa toho sa líši aj manifestácia.

V anamnéze a pri fyzikálnom vyšetrení zistíme poruchy menštruačného cyklu, oligomenorea až amenorea, poruchy fertility, zmeny ochlpenia a vonkajších genitálií, môže byť prítomná galaktorea, taktiež môžu byť prítomné iné prejavy hypopituitarizmu, môžu byť prítomné somatické stigmy.

Genetické vyšetrenie

vyšetrenie **chromatínu** chromozómu X (Barrovo teliesko, chromatín X) - je indikované pri Turnerovom syndróme – karyotyp 45,X0. V tomto prípade Barrovo teliesko nie je prítomné.

Stanovenie karyotypu je indikované, ak je ambisexuálny vonkajší genitál, primárna amenorrhoe, opakované potraty a menopauza vo veku pred 30. rokom. **Molekulárna genetická analýza** - syndróm testikulárnej feminizácie (mutácia génu pre receptor testosterónu a dihydrotestosterónu), tzv. premutácia FMR1-génu- v kompletnej forme - tzv. syndrom fragilného X- chromozómu

Gynekologické vyšetrenie, vrátane ultrasonografie v indikovaných prípadoch - folikulometria, vyšetrenie cervikálneho hlienu, pošvová cytológia, biopsia endometria, hysteroskopia, laparoskopické vyšetrenie, meranie bazálnej teploty - v ovulačnom cykle bifázická krivka, v anovulačnom cykle monofázická krivka

Laboratórne vyšetrenia

Základné hormonálne vyšetrenia:

Gonadotropíny - LH, FSH majú význam na oddiferencovanie hypo a hypergonadotropného hypogonadizmu, LH je zvýšené aj pri syndróme polycystických ovárií.

zvýšené hodnoty LH a FSH s prevládajúcim zvýšením FSH svedčia pre periférny hypogonadizmus, FSH vyššie ako 10 IU/l – ukazuje na poruchu ovariálnej funkcie, FSH viac ako 40 IU/l a E2 pod 50pg/ml je diagnostické pre ovariálne zlyhanie. Zvýšený pomer LH /FSH viac ako 2 v luteálnej fáze cyklu u ženy s poruchou cyklu je typický pre syndróm

polycystických ovárií. Naopak nízke alebo nedetekovateľné hodnoty LH, FSH svedčia pre poruchu funkcie hypotalamu/hypofýzy

Z estrogénov sa stanovuje najmä **estradiol** – informuje o produkcii estrogénov ováriami. Znížená hladina je pri menopauze, zníženej ovariálnej rezerve, ale aj pri sekundárnom hypogonadizme, vyššia je v gravidite a pri patologickej nadprodukcii estrogénov nádormi ovárií.

Progesterón - stanovuje sa v druhej polovici cyklu, obvykle medzi 20.-23. dňom cyklu a informuje o prebehnuti ovulácii a tvorbe a existencii corpus luteum. Ak sa chceme informovať o dĺžke luteálnej fázy, stanovujeme progesterón opakovane a to na 18., 20., 22., a 24. deň cyklu. Hladina progesterónu nad 16 nmol/l svedčí pre ovuláciu a zachovanú žlté teliesko. Pri anovulačnom cykle je hladina progesterónu obvykle menej ako 3 nmol/l. Neadekvátna luteálna fáza môže mať buď nižšiu hladinu progesterónu ako 16 nmol/l, alebo ak je skrátená, potom hladiny progesterónu nad 16 nmol/l nameriame krátko, len asi 1-3 dni.

Prolaktín (PRL) stanovujeme pri anovulačných cykloch, alebo pri amenorrhoe, a to na vylúčenie patologickej hyperprolaktinémie. Zvýšené hladiny sú pri prolaktinóme, alebo iných léziách hypotalamu a hypofýzy, liekoch, viacerých závažných internistických chorobách a pod (viď vyššie)

AMH(anti-Müllerian hormon) slúži ako marker ovariálnej rezervy a je znížený pri hypogonadizme, zvýšený je pri syndróme polycystických ovárií.

Beta-hCG - je indikovaný na stanovenie gravidity 8 -10 dní a vyšetruje sa po ovulácii pred prvým vynechaním menštruácie)- taktiež sa používa na vylúčenie ektoptickej gravidity, mola hydatidosa, choriokarcinómu

Funkčné testy:

Progesterónový test - diagnostikuje nedostatočnú tvorbu estrogénov a nedostatočné estrogénne sytenie a proliferáciu endometria. Podáva sa progesterón injekčne alebo per os, prípadne derivát progesterónu, najčastejšie dydrogesterón v dávke 2x10 mg počas 5 dní alebo medroxyprogesterón acetát v dávke 10 mg počas 5 dní. Pozitívny progesterónový test je ak sa menštruácia objaví do 7-10 dní po podaní gestagénu.

Gonadoliberínový test - GnRH test sa používa na rozlíšenie medzi hypotalamickým a hypofyzárnym pôvodom centrálného hypogonadizmu (nedostatočne spŕahlivý), stanovenie gonádotropnej rezervy hypofýzy a diagnostiku pravej predčasnej puberty

Metoklopramidový test – dnes sa používa zriedka na odhalenie latentnej hyperprolaktinémie u žien s normálnymi hodnotami PRL a nevysvetliteľnou infertilitou. Po podaní 10 mg metoklopramidu i.v. - o 0, 30, 60 min. sa odoberá krv na stanovenie hladiny PRL a zvýšenie na viac ako na 5-násobok bazálnej hodnoty PRL svedčí pre latentnú hyperprolaktinémiu.

X.5.2. Syndróm polycystických ovárií (PCOS).

PCOS je definovaný na základe uvedených kritérií: a/ chronická oligoovulácia alebo anovulácia, obvykle sa manifestujúca ako oligomenorea alebo amenorea, b/ zvýšené hladiny

cirkulujúcich androgénov (hyperandrogenémia), prípadne klinické prejavy hyperandrogenizmu c/ prítomnosť polycystických ovárií pri USG vyšetrení. Podľa Rotterdamských kritérií z r. 2003 sú na diagnózu PCOS potrebné 2 z uvedených príznakov, podľa kritérií AES z r. 2006 je pre diagnózu PCOS nevyhnutná prítomnosť klinického alebo laboratórneho hyperandrogenizmu v kombinácii s obrazom polycystických ovárií a/alebo chronickou oligoanovuláciou.

V anamnéze nachádzame oligomenoreu, amenoreu, sterilitu a infertilitu pri chronickej anovulácii, znaky hyperandrogenizmu. **Fyzikálne vyšetrenie:** asi 70% žien má hirsutizmus, ktorý sa klasifikuje podľa modifikovaného Ferriman – Gallwey skóre mFG skóre. Časť žien má akné rezistentné na bežnú dermatologickú liečbu. Asi 50% pacientok majú nadhmotnosť alebo obezitu. Je tu vyššie riziko metabolického syndrómu a kardiovaskulárnych komplikácií.

Vyšetrenia:

Laboratórne vyšetrenia: glykémia, inzulinémia, indexy inzulinovej senzitivity (HOMA IR). HOMA-IR sa vypočíta podľa vzorca $\text{glykémia} \times \text{inzulinémia} / 22,5$. **HOMA IR** nad 2,8 svedčí pre inzulinovú rezistenciu. Často prítomný diabetes mellitus typ 2, ešte častejšie inzulinová rezistencia.

Hormonálne vyšetrenia:

Testosterón – celkový (TT) alebo voľný (FT). Sú zvýšené u väčšiny žien pri PCOS. Najcitlivejším ukazovateľom nadprodukcie androgénov a hyperandrogénneho stavu je zvýšená hladina FT.

Sex hormone binding globulin (SHBG) je pri PCOS znížený, rovnako je znížený pri obezite a metabolickom syndróme. Zvýšené hladiny pozorovať pri gravidite, pri užívaní orálnych kontraceptív, hypertyreóze, mentálnej anorexii a pri hepatálnej cirhóze.

Free androgen index (voľný androgénový index-FAI) sa vypočíta podľa vzorca $100 \times (\text{TT}/\text{SHBG})$. Je nižší u žien ako u mužov, a jeho hodnota nad 6% u žien sa vyskytuje PCO syndróme.

Dehydroepiandrosterón a jeho sulfát (DHEA a DHEAS) sú adrenálne androgény, ktorých hladina býva zvýšená asi u 30% žien s PCOS.

AMH (Anti-Mullerian hormón) – je zvýšený pri PCOS čo svedčí pre veľké množstvo antrálnych folikulov.

Hladiny estrogénov a progesterónu sú indikované pri vyšetrení žien s PCOS a ich interpretácia je ako v kapitole hypogonadizmus u žien. U väčšiny žien s PCOS býva zvýšená hladina PRL v sére.

Androstendión je androgén pochádzajúci z ovárií ale aj nadobličiek a jeho hladina býva zvýšená u časti žien s PCOS.

Hormonálne testy:

1. *dexametazónový test*: podáva sa dexametazón 2mg denne počas 4 dní a sleduje sa: voľný testosterón, DHEAS a kortizol. Normálna adrenálna supresia: pokles DHEAS (pod 70 ug/dl) a kortizolu (pod 3 ug/dl), normálna odpoveď F-testosterónu - pod 8 pg/ml. Subnormálna supresibilita voľného testosterónu s normálnou adrenálnou supresiou obvykle ukazuje na PCOS.
2. *Test s GnRH agonistami*: podá sa 100 ug nafarelinu s.c. alebo leuprolidu v dávke 10 ug/kg hmotnosti. Sleduje sa odpoveď 17 OH progesterónu, pričom vzostup na viac ako 260 ng/dl alebo 7,8 nmol/l je diagnostický pre PCOS.

Zobrazovacie metódy:

USG ovárií: pre PCOS je typická polycystóza ovárií (množstvo folikulov nad 12 pri bežnom vaginálnom USG vyšetrení), avšak nález nie je patognomický, môže byť prítomný len zväčšený objem ovária (nad 10 ml). V 50% prípadov je nález na ováriách v norme. Preto je potrebné posudzovať USG obraz v súlade s hormonálnymi vyšetreniami a klinickým obrazom.

MR hypofýzy a hypotalamu – indikované pri podozrení na pituitárnu alebo hypotalamickú príčinu hypogonadizmu.

Denzitometrické vyšetrenie k stanoveniu kostnej denzity u žien s hypogonadizmom.

X.5.3. Vyšetrovacie metódy pri poruchách reprodukčných funkcií u muža.

Mužský hypogonadizmus.

Mužský hypogonadizmus je charakterizovaný poruchou funkcie semenníkov, ktorá vedie k nedostatočnej tvorbe mužských pohlavných hormónov a k neplodnosti. Môže byť vyvolaný poškodením vlastnej pohlavnej žľazy (periférny, primárny hypogonadizmus) alebo hypotalamohypofyzárnou poruchou (centrálny, sekundárny hypogonadizmus).

Anamnéza: pátrame po prekonaných ochoreniach, ktoré môžu viesť ku získanému primárnemu či sekundárnemu hypogonadizmu, napr. prekonané úrazy, operácie, chemoterapia a rádioterapia, prekonané zápaly semenníkov, užívanie liekov (spironolakton, ketokonazol, cyklofosamid), nadužívanie alkoholu, ťažké chronické ochorenie a malnutícia, hypotyreóza, a pod.

Postpubertálne vzniknutý hypogonadizmus sa prejaví stratou svalovej hmoty, poklesom libida, impotenciou a infertilitou. Môže byť prítomná horšia schopnosť koncentrácie. Chýbanie androgénov má negatívny vplyv na proteosyntézu a erytropoézu. Pri dlhotrvajúcom hypogonadizme sa spomalí rast fúzov a vyvinú sa jemné vrásky v kútikoch úst a očí, dochádza ku redukcii axilárneho a pubického ochlpenia, spomaleniu rastu vlasov a zníženiu hustoty vlasov. Nemení sa hlas ani veľkosť penisu. Dlhodobý deficit vedie ku osteoporóze. Pri akútne vzniknutom deficite testosterónu sa môžu objaviť návaly horúčavy (podobne ako pri menopauze).

Pri fyzikálnom vyšetrení zisťujeme bledú kožu, jemné vrásky okolo úst a očí, redukcii axilárneho a pubického ochlpenia, atrofii svalstva a zvýšenie netukovej telesnej hmoty. Pátrame po prítomnosti gynekomastie a tiež galaktorey. Vyšetrenie testes je zamerané na

veľkosť a konzistenciu. Pri postpubertálnom poškodení zisťujeme malé semenníky s mäkkou konzistenciou.

Laboratórne vyšetrenia:

a/stanovenie bazálnej **hladiny testosterónu celkového alebo voľného** (vzhľadom na cirkadiánnny rytmus ráno medzi 6,00 a 9,00 hod). Znížené hladiny možno zistiť pri hypergonadotropnom aj hypogonadotropnom hypogonadizme. Hladiny testosterónu pod 3,5 nmol/l svedčia pre kompletný deficit sekrécie testosterónu, hladiny medzi 3,5 až 10 nmol/l ukazujú na parciálny deficit.

Voľný androgénový index (FAI): koncentráciu testosterónu v plazme je možné vyjadriť aj biologicky dostupným testosterónom (viď vyššie).

b) stanovenie bazálnej hladiny sérového **FSH, LH a Prolaktínu** (po potvrdení deficitu androgénov):

Vysoké hladiny FSH, LH svedčia pre periférny hypogonadizmus, znížené skôr pre hypogonadizmus hypotalamický alebo hypofýzový. Normálne hodnoty nemajú výpovednú hodnotu z hľadiska diferenciácie na hyper a na hypogonadotropný hypogonadizmus. FSH má dlhší biologický polčas ako LH a poskytuje adekvátnejšie výsledky pri jednorázovom stanovení.

Vysoké hladiny prolaktínu a súčasne nízke hladiny FSH a LH svedčia pre prolaktinóm alebo hyperprolaktinémiu inej príčiny.

Estradiol býva zvýšený pri nádoroch produkujúcich estrogény. Zmeny hladiny SHBG a ich príčiny sú podobné ako pri vyšetrení u žien. Ak je podozrenie na hypofýzovú alebo hypotalamickú poruchu, vyšetrujeme aj ďalšie hormóny, ako je to uvedené v kapitole X.2.

c) funkčné testy

GnRH (LH-RH) test : Po intravenóznom podaní 100 ug exogénneho GnRH dochádza za fyziologického stavu ku troj- až šesťnásobnému zvýšeniu hladín LH a viac ako dvojnásobnému zvýšeniu hladín FSH. Vrchol odpovede nastáva o 30 až 45min. po podaní GnRH. Pri hypotalamickej poruche dochádza ku dvoj-trojnásobnému vzostupu LH a dvojnásobnému vzostupu FSH. Pri pituitárnej poruche s kompletným deficitom gonadotropínov nedochádza ku vzostupu FSH a LH, pri čiastočnom deficite gonadotropínov je zvýšenie nedostatočné. Pri primárnom hypogonadizme je odpoveď nadmerná.

Stimulačný test s hCG: Intramuskulárne sa aplikuje 3000 IU i.m. počas 3 dní po sebe. Krv na hladiny testosterónu sa odoberá pred podaním prvej dávky a na 4.deň. Normálnou odpoveďou je vzostup hladiny testosterónu na viac ako dvojnásobok. Je indikovaný pri diferenciácii medzi anorchiou a bilaterálnym kryptorchizmom a pri podozrení na defektnú biosyntézu testosterónu.

Clomifénový test: Klomifén stimuluje sekréciu GnRH v hypotalame, pretože kompetitívne obsadzuje estradiolové receptory v hypotalame a hypofýze. Podáva sa 100mg clomifén citrátu p.o.denne počas 10 dní. Krv na stanovenie LH, FSH a testosterónu sa odoberá pred podaním prvej dávky a na 11.deň. Normálnou odpoveďou je dvojnásobné zvýšenie LH a zvýšenie FSH

o 20-50% a testosterónu aspoň o 30 %. Pri gonadálnej poruche stúpajú LH a FSH a zostávajú nízke hladiny testosterónu. Pri hypotalamo-hypofýzárnej poruche nedochádza ku zvýšeniu hladín FSH, LH a testosterónu.

d) genetické vyšetrenie.

Vyšetrenie karyotypu je indikované pri etiologicky nevyjasnených prípadoch primárneho hypogonadizmu, najmä ak suponujeme Klinefelterov syndróm, tj. 47XXY. Karyotyp sa zisťuje v kultúre leukocytov získaných odberom z periférnej krvi alebo v kultúre tkanivových fibroblastov.

Metódy molekulovej genetiky sa používajú na zistenie patologických génových mutácií pri podozrení na viacero genetických syndrómov, napr. Noonanovej syndróm, Kallmanov syndróm, Prader-Williho syndróm a pod.

e) vyšetrenie spermioqramu

Ejakulát sa vyšetruje po 2-5 dňovej sexuálnej abstinencii. Množstvo ejakulátu sa pohybuje od 1,5 do 6,0 ml, množstvo spermií do 20 mil./ml (40-60 miliónov v celom ejakuláte). Aspoň 50% má dobrú pohyblivosť a aspoň 60% má dobrý tvar. Vyšetrenie fruktózy v ejakuláte je indikované pri prítomnosti azoospermie. Absencia fruktózy svedčí buď o agenéze vesiculae seminales a vas deferens alebo o obliterácii ductus ejaculatorius.

f/ USG semeníkov sa indikuje hlavne pri podozrení na nádor.

g) biopsia testes

Biopsia testes je indikovaná v prípade zistenia azoospermie, normálnych hladín FSH a normálnej testikulárnej veľkosti a s fruktózou prítomnou v ejakuláte. Slúži na odlišenie poruchy spermatogenézy od obliterácie ductus ejaculatorii. Ďalšou indikáciou je podozrenie na variant Klinefelterovho syndromu s mozaicizmom obmedzeným na testikulárne tkanivo.